

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,  
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»**

**ΘΕΜΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:**

**«Αξιολόγηση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για τη θεραπεία  
με ιντερφερόνη των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση»**

**«Assessment of randomized controlled trials in multiple sclerosis  
treated by interferon»**

**ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**Καθηγητής Ι. Στεφανίδης**

**Καθηγητής Ηλ. Ζιντζαράς**

**Χρ. Δοξάνη**

**ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ: Βάρκα Αικατερίνη**

**ΛΑΡΙΣΑ**

**ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	Περίληψη – Abstract	Σελ. 2
2.	Εισαγωγή	4
3.	Μέθοδοι	5
3.1	Συλλογή δεδομένων	5
3.2	Στατιστική ανάλυση	8
4.	Αποτελέσματα	9
5.	Συμπεράσματα	14
6.	Αναφορές	15
6.1	Μελέτες που αξιολογήθηκαν στην εργασία	15
6.2	Πηγές – Βιβλιογραφία	18

## **1. Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Η εργασία αφορά στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη θεραπεία με ιντερφερόνη των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση.

**Στόχοι:** Στόχος της εργασίας είναι να αξιολογήσει τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που σχετίζονται με τη θεραπεία με ιντερφερόνη των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση, βασιζόμενη στο ερωτηματολόγιο CONSORT 2010.

**Μέθοδοι:** Η αναζήτηση έγινε σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Βρέθηκαν 51 κλινικές μελέτες από τις οποίες 36 πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας για την εργασία. Χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με τον χρόνο δημοσίευσής τους, τον τόπο διεξαγωγής τους και το θέμα τους και αξιολογήθηκαν με βάση το CONSORT 2010.

**Αποτελέσματα:** Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στη σύγκριση των μελετών με βάση το θέμα τους, συγκεκριμένα σε ζητήματα τυχαιοποίησης, κατανομής των ασθενών και τυφλοποίησης αλλά και στη σύγκριση με βάση τον τόπο διεξαγωγής όσο αναφορά την τυφλοποίηση. Μελέτες με θέμα σχετικό με πρόσθετη φαρμακευτική αγωγή στην ιντερφερόνη φαίνεται να ακολουθούν πιο αυστηρά το CONSORT 2010 από τις υπόλοιπες.

**Συμπεράσματα:** Οι πιο πολλοί συγγραφείς ακολουθούν το CONSORT, καθώς οι περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν τα κυριότερα ερωτήματα του, ώστε να αποφευχθούν σφάλματα κατά τη συλλογή και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

## **Abstract**

**Introduction:** This study is associated with randomized controlled trials (RCTs) in multiple sclerosis (MS) treated by interferon (INF).

**Purpose:** The purpose of this study is to assess the reporting quality of RCTs involving patients with MS treated by INF, based on CONSORT 2010 checklist.

**Methods:** From the 51 RCTs that were found online, only 36 were agreed with eligibility criteria. RCTs were separated to groups based on their publication period, the place they were conducted at or their subject. They were assessed based on CONSORT 2010.

**Results:** From the statistical analysis, the RCTs with reference to adding drugs to INF seem to have adhered better to CONSORT statement. The RCTs from the other groups don't have any significant improvement (  $P > 0,05$  )

**Conclusions:** The endorsement of CONSORT is really common and in this way we can improve the reporting quality of the randomized controlled trials.

## **2. Εισαγωγή**

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials – RCTs) είναι ένας ευρέως διαδεδομένος τύπος κλινικών μελετών. Ανήκουν στις «επεμβατικές» κλινικές μελέτες (interventional). Οι ασθενείς χωρίζονται τυχαία – “τυχαιοποιούνται” (randomized) σε ομάδες μελέτης και σύγκρισης (controlled/comparison groups). Η τυχαιοποίηση ελαχιστοποιεί τα λάθη μεροληψίας και οι ομάδες μελέτης διευκολύνουν τους ερευνητές στη μελέτη μιας μεταβλητής όταν οι υπόλοιπες μεταβλητές είναι σταθερές. Θεωρούνται ως ο χρυσός κανόνας – gold standard των κλινικών μελετών. Παρά την ευρεία χρήση τους όμως, παρατηρούνται συχνά λάθη, αστοχίες και παραλείψεις από τους ερευνητές. Ως επακόλουθο, τα αποτελέσματά τους δεν είναι πάντα αξιόπιστα. Γι’ αυτό το λόγο, δημιουργήθηκε το 1996 από εκδότες και ερευνητές το CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Ένα ερωτηματολόγιο που στόχο έχει την αξιολόγηση των κλινικών μελετών με όσο το δυνατόν πιο αντικειμενικά κριτήρια. Η τελευταία αναβάθμιση του CONSORT έγινε το 2010. Η χρήση του συνιστάται από τη Διεθνή Επιτροπή Ιατρικών Περιοδικών, το Συμβούλιο Επιστημονικών Συντακτών και την Παγκόσμια Ένωση Ιατρικών Συντακτών.

Ο στόχος της συγκεκριμένης εργασίας είναι να αξιολογηθεί η ποιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που έχουν ως θέμα τη θεραπεία με ιντερφερόνη (INF) των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Η αξιολόγηση θα γίνει με το CONSORT 2010.

Η σκλήρυνση κατά πλάκας – πολλαπλή σκλήρυνση (multiple sclerosis – MS) είναι μια νευρολογική πάθηση, που σχετίζεται με τη διαταραχή της μυελίνης, του «περιβλήματος» των νευρικών κυττάρων. Πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε το 1886 από τον Jean-Martin Charcot. Εμφανίζεται στις ηλικίες 20 – 50 ετών, κυρίως στο τέλος της δεύτερης και στην έναρξη της τρίτης δεκαετίας της ζωής. Προσβάλλει τις γυναίκες σε διπλάσιο ποσοστό από τους άντρες. Στο 85% των περιστατικών εμφανίζεται η υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα μορφή της νόσου (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis – RRMS) που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Η τελική κατάληξη των ασθενών είναι συνήθως τα μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα με διαταραχές στην όραση, στον ψυχισμό και στην κινητικότητα. Η διάγνωση γίνεται με βάση τα κριτήρια MacDonald (2005). Στην Ευρώπη νοσούν 500.000 άνθρωποι, ενώ παγκοσμίως υπάρχουν 2.000.000 ασθενείς. Στην Ελλάδα η σκλήρυνση κατά πλάκας έχει προσβάλλει 8.000 ανθρώπους.

### **3. Μέθοδοι**

#### **3.1 Συλλογή δεδομένων**

Η αναζήτηση των μελετών για τη συγκεκριμένη εργασία έγινε διαδικτυακά, στο PubMed, στην Cochrane library και στο PLOS.

Οι λέξεις αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν είναι για το PubMed και το PLOS: interferon and multiple sclerosis and randomized. Στην Cochrane Library επιλέχθηκε η λέξη trials και έπειτα οι λέξεις αναζήτησης ήταν interferon and multiple sclerosis.

Για να συμπεριληφθεί μια μελέτη στην εργασία μου έπρεπε να πληροί τα παρακάτω κριτήρια:

- Οι συμμετέχοντες είναι τυχαία κατανομημένοι (randomized) τουλάχιστον σε δύο ομάδες έρευνας (controlled trial) και το θέμα της μελέτης περιλαμβάνει ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που είναι σε αγωγή με ιντερφερόνη.
- Η γλώσσα των μελετών είναι η αγγλική.
- Η μορφή της πολλαπλής σκλήρυνσης είναι η υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα που είναι και η πιο συνηθισμένη. (RRMS)
- Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη είναι πάνω από 18 χρονών.

Η αξιολόγηση των μελετών γίνεται με βάση το CONSORT 2010. Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 25 βασικά ερωτήματα, 12 από τα οποία χωρίζονται σε υποερωτήσεις. Οι δυνατές απαντήσεις είναι δύο: είτε ναι είτε όχι. Στις περιπτώσεις που η απάντηση είναι αβέβαιη ή το κείμενο δεν παρέχει τη συγκεκριμένη πληροφορία, επιλέγεται το όχι.

Πιο συγκεκριμένα, οι ερωτήσεις περιλαμβάνουν:

<b>CONSORT 2010</b>		
<b>Τίτλος και περίληψη</b>	1α	Αναγνώριση της μελέτης ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο
	1β	Περίληψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων μελέτης.
<b>Εισαγωγή</b>	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο
	2β	Στόχοι ή υποθέσεις της μελέτης
<b>Μέθοδοι</b>		
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της μελέτης – αναλογία κατανομής συμμετεχόντων
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της μελέτης - αιτιολόγηση

Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες
	4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα
Παρεμβάσεις	5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας λεπτομερώς έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν
Εκβάσεις	6α	Προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης
	6β	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της μελέτης ύστερα από το ξεκίνημα της μελέτης - αιτιολόγηση
Μέγεθος δείγματος	7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος
	7β	Επεξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων
Τυχαιοποίηση		
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας κατανομής συμμετεχόντων
	8β	Τύπος τυχαιοποίησης - λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών
Μηχανισμός απόκρυψης διανομής	9	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας κατανομής, περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων
Εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας κατανομής , ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις
Τυφλοποίηση	11α	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων και πως εφαρμόστηκε
	11β	Περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις
<b>Αποτελέσματα</b>		
Ροή συμμετεχόντων (διάγραμμα)	13α	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση

	13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση – αιτιολόγηση
Παρακολούθηση	14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους παρακολούθησης
	14β	Γιατί η μελέτη διεκόπη
Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα
Αριθμοί που αναλύθηκαν	16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έγινε με βάση τις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης
Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης
Βλαβερές συνέπειες	19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή ανεπιθύμητες ενέργειες
<b>Συμπεράσματα</b>		
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της μελέτης (πιθανά σφάλματα, ανακρίβεια)
Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των αποτελεσμάτων της μελέτης
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία αποτελεσμάτων
<b>Άλλες πληροφορίες</b>		
Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου μελετών
Πρωτόκολλο	24	Πού είναι διαθέσιμο
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη



### **3.2 Στατιστική ανάλυση**

Για να συγκριθούν και να αξιολογηθούν τα δεδομένα από το CONSORT, οι μελέτες χωρίστηκαν σε ομάδες και έγιναν οι επιμέρους συγκρίσεις.

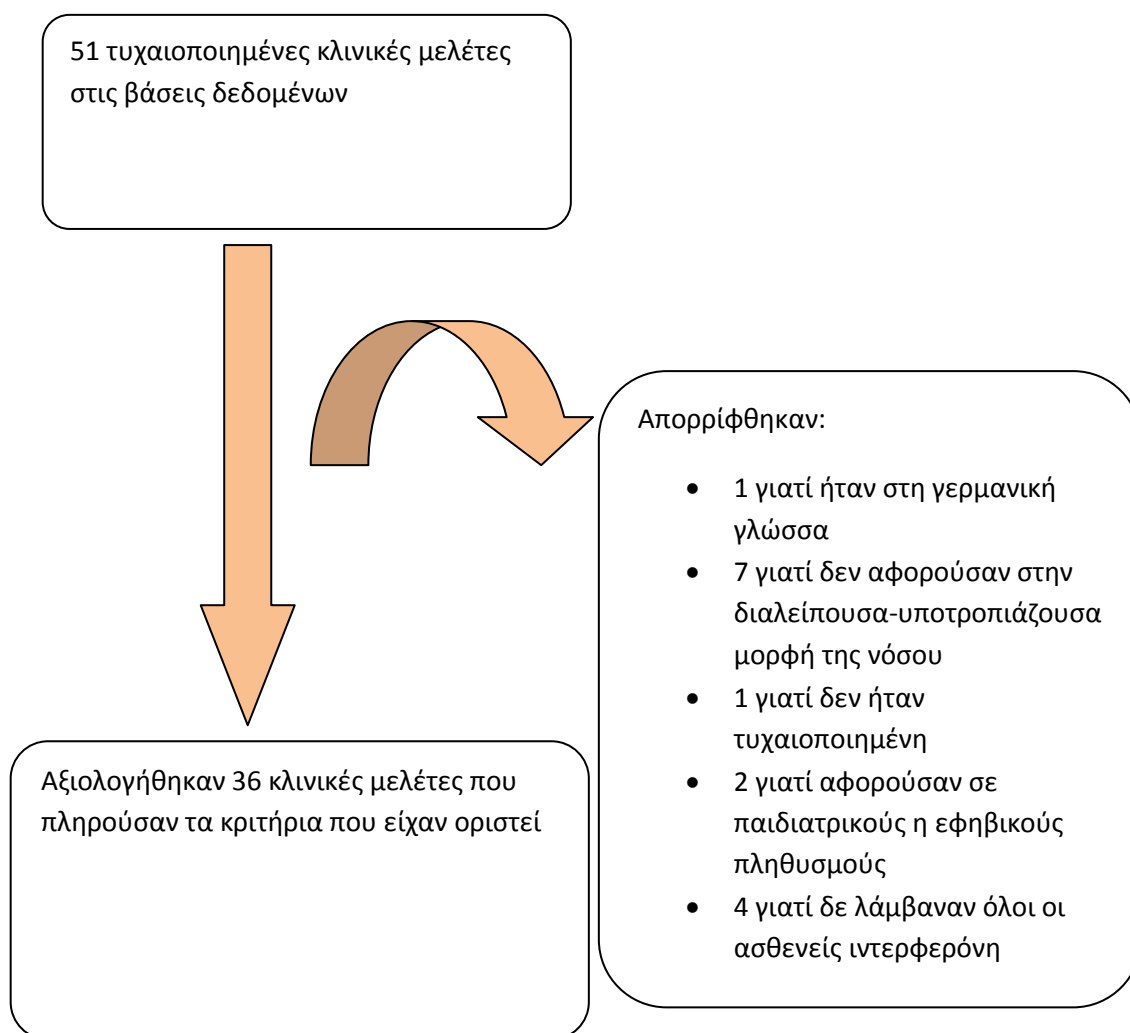
- Η πρώτη σύγκριση έγινε με βάση την ημερομηνία έκδοσής τους. Οι μελέτες που εκδόθηκαν ως και το 2010 και αυτές που εκδόθηκαν από το 2011 και μετά. Ο διαχωρισμός έγινε γιατί το 2010 εκδόθηκε η τελευταία και αναθεωρημένη έκδοση του CONSORT.
- Η δεύτερη σύγκριση έγινε με βάση τη χώρα διεξαγωγής της μελέτης. Η μία ομάδα αφορά σε μελέτες που έγιναν στην Ευρώπη και η άλλη σε μελέτες που δεν έγιναν σε ευρωπαϊκό έδαφος.
- Τέλος, έγινε και μια σύγκριση με βάση το θέμα των μελετών. Η μία ομάδα περιλαμβάνει μελέτες με θέμα που σχετίζεται με πρόσθετη φαρμακευτική αγωγή στο σχήμα της ιντερφερόνης είτε για να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειές της, είτε για να βελτιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τις υπόλοιπες μελέτες με θέματα όπως η δοσολογία της ιντερφερόνης, οι τρόποι χορήγησης της, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της και η σύγκριση της με άλλες θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση.

Σε κάθε σύγκριση, υπολογίστηκε η αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio – OR) μεταξύ των δύο ομάδων, το διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) και η P – value. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% (P-value < 0,05). Η P-value υπολογίστηκε με το Fisher' exact test.

#### 4. Αποτελέσματα

Με την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, βρέθηκαν 51 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που ταιριάζουν με το θέμα της εργασίας. Από αυτές μόνο οι 36 πληρούσαν τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν ώστε να συμπεριληφθούν στην εργασία. Οι 15 απορρίφθηκαν γιατί δεν ήταν στην αγγλική, αφορούσαν σε άλλες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης και όχι στην υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα μορφή, αφορούσαν σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, δε λάμβαναν όλοι οι συμμετέχοντες ιντερφερόνη ή δεν ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Οι μελέτες στις οποίες βασίστηκε η εργασία, αναφέρονται στο τέλος, στις αναφορές.

Από τις 36 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι 17 περιελάμβαναν στις συγκρίσεις που έκαναν τη χρήση σκευάσματος placebo (ποσοστό 47%). Ακόμη, 28 από τις μελέτες της εργασίας ήταν «τυφλές», 18 από τις οποίες ήταν «διπλές-τυφλές, double-blind» (ποσοστό 64%). Δηλαδή κατά τη διάρκεια της μελέτης δε γνώριζαν για την κατανομή των συμμετεχόντων ούτε οι συμμετέχοντες ούτε οι εξεταστές, ώστε τα αποτελέσματα να είναι πιο αξιόπιστα.



### 1<sup>η</sup> σύγκριση

Η πρώτη σύγκριση των μελετών αφορά αυτές που δημοσιεύτηκαν ως το 2010 και αυτές που δημοσιεύτηκαν από το 2011 και μετά. Και οι δύο ομάδες περιλαμβάνουν από 18 μελέτες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. 1 <sup>η</sup> Σύγκριση					
CONSORT	σύνολο	ως και το 2010	2011-2017	OR ( 95%CI )	P - value
1a	31	16	15	0,6 ( 0,09 – 4,3 )	0,99
1b	35	18	17		0,99
2a	36	18	18		1
2b	36	18	18		1
3a	25	10	15	4 ( 0,85 – 18,8 )	0,14
3b	3	1	2	2,1 ( 0,2 – 25,8 )	0,99
4a	36	18	18		1
4b	21	11	10	0,8 ( 0,2 – 3 )	0,99
5	34	16	18		0,50
6a	31	17	14	0,2 ( 0,02 – 2 )	0,34
6b	6	4	2	0,4 ( 0,07 – 2,8 )	0,66
7a	17	8	9	1,25 ( 0,34 – 4,6 )	0,99
7b	4	2	2	1 ( 0,13 – 8 )	1
8a	24	12	12	1 ( 0,25 – 4 )	1
8b	19	10	9	0,8 ( 0,2 – 3 )	0,99
9	18	10	8	0,64 ( 0,17 – 2,4 )	0,74
10	19	10	9	0,8 ( 0,2 – 3 )	0,99
11a	28	13	15	1,9 ( 0,38 – 9,6 )	0,70
11b	11	5	6	1,3 ( 0,31 – 5,4 )	0,99
12a	35	17	18		0,99
12b	23	11	12	1,3 ( 0,33 – 5 )	0,99
13a	28	12	16	4 ( 0,7 – 23 )	0,23
13b	21	12	9	0,5 ( 0,13 – 2 )	0,50
14a	34	17	17	1 ( 0,05 - 17 )	1
14b	5	3	2	0,6 ( 0,09 – 4,3 )	0,99
15	29	14	15	1,4 ( 0,3 – 7,6 )	0,99
16	34	17	17	1 ( 0,05 – 17 )	1
17a	33	16	17	2,1 ( 0,17 – 26 )	0,99
17b	4	3	1	0,3 ( 0,02 – 3,1 )	0,6
18	24	12	12	1 ( 0,25 – 4 )	1
19	28	16	12	4 ( 0,7 – 23 )	0,23
20	24	12	12	1 ( 0,25 – 4 )	1
21	13	5	8	2,08 ( 0,5 – 8,3 )	0,50
22	30	16	14	0,44 ( 0,07 – 2,8 )	0,66
23	20	9	11	1,6 ( 0,4 – 5,9 )	0,76
24	5	3	2	0,6 ( 0,09 – 4,3 )	0,99
25	30	14	16	0,44 ( 0,07 – 2,8 )	0,66

Σε κανένα από τα 25 ερωτήματα δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων

## 2<sup>η</sup> σύγκριση

Εδώ συγκρίνονται οι μελέτες ανάλογα με τον τόπο που διεξήχθησαν. Η πρώτη ομάδα αφορά μελέτες που έγιναν σε ευρωπαϊκές χώρες και η δεύτερη ομάδα αφορά μελέτες που έγιναν σε ασθενείς από τον υπόλοιπο κόσμο. Πέντε (5) από τις μελέτες διεξήχθησαν και σε ευρωπαϊκό και σε αμερικάνικο έδαφος οπότε δε συμπεριλαμβάνονται στη συγκεκριμένη σύγκριση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. 2<sup>η</sup> Σύγκριση

CONSORT	σύνολο	Ευρωπ. Μελέτες	Μη ευρωπ. Μελέτες	OR ( 95% CI )	P - value
1a	26	13	13	1,07 ( 0,13 – 8,9 )	1
1b	28	15	13		0,23
2a	31	15	16		1
2b	30	15	15		1
3a	20	11	9	0,5 ( 0,1 – 2,1 )	0,45
3b	2	0	2		0,48
4a	31	15	16		1
4b	19	10	9	0,6 ( 0,15 – 2,7 )	0,72
5	30	15	15		1
6a	27	15	12		0,1
6b	4	2	2	0,9 ( 0,11 – 7,6 )	1
7a	14	8	6	0,5 ( 0,12 – 2,2 )	0,48
7b	4	3	1	0,27 ( 0,02 – 3 )	0,33
8a	19	11	8	0,36 ( 0,08 – 1,64 )	0,34
8b	17	10	7	0,39 ( 0,09 – 1,67 )	0,35
9	14	9	5	0,3 ( 0,07 – 1,32 )	0,21
10	15	10	5	0,22 ( 0,05 – 1,02 )	0,07
11a	24	12	12	0,75 ( 0,13 – 4 )	1
11b	10	8	2	0,12 ( 0,02 – 0,7 )	0,02
12a	30	15	15		1
12b	19	10	9	0,6 ( 0,15 – 2,7 )	0,72
13a	23	12	11	0,55 ( 0,1 – 2,8 )	0,68
13b	17	10	7	0,4 ( 0,09 – 1,6 )	0,3
14a	30	14	16		1
14b	3	3	0		0,1
15	24	12	12	0,75 ( 0,13 – 4 )	1
16	29	14	15		1
17a	28	12	16		1
17b	2	0	2		0,5
18	20	9	11	1,47 ( 0,33 – 6,4 )	0,88
19	22	11	11		1
20	19	10	9	0,6 ( 0,15 – 2,7 )	0,72
21	11	4	7	2,1 ( 0,47 – 9,7 )	0,45
22	27	13	14		1
23	16	9	7	0,5 ( 0,12 – 2 )	0,59
24	5	4	1	0,1 ( 0,01 – 1,8 )	0,17
25	25	13	12		1

Στατιστικά σημαντική διαφορά υπάρχει μόνο στο 11b ερώτημα του CONSORT που αφορά στην περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων μεταξύ των ομάδων όταν πρόκειται για τυφλή μελέτη. OR = 0,12, 95% CI = (0,02 – 0,7) δεν περιλαμβάνει τη μονάδα και P-value = 0,02 < 0,05, με τις ευρωπαϊκές μελέτες να υπερτερούν.

### 3<sup>η</sup> σύγκριση

Η 3<sup>η</sup> σύγκριση γίνεται με βάση το θέμα των μελετών. Οι ομάδες σύγκρισης είναι δύο: η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει τις μελέτες που αφορούν σε θεραπευτικά σχήματα που προστίθενται στην ιντερφερόνη και η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τις υπόλοιπες μελέτες της εργασίας. Από αυτή τη σύγκριση εξαιρέθηκαν 2 μελέτες οι οποίες αφορούσαν σε πρόσθεση ουσιών στα έκδοχα της ιντερφερόνης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. 3<sup>η</sup> Σύγκριση

CONSORT	σύνολο	Μελέτες με θέμα πρόσθετη αγωγή στην INF	Μελέτες με άλλο θέμα	OR ( 95% CI )	P-value
1a	30	17	13	0,38 ( 0,06 – 2,4 )	0,4
1b	33	17	16	1,88 ( 0,15 – 22,8 )	1
2a	34	18	16	0,88 ( 0,05 – 15,4 )	1
2b	34	18	16	0,88 ( 0,05 – 15,4 )	1
3a	23	14	9	0,4 ( 0,09 – 1,6 )	0,3
3b	3	1	2	2,4 ( 0,2 – 2,9 )	0,6
4a	34	18	16	0,88 ( 0,05 – 15,4 )	1
4b	19	11	8	0,64 ( 0,17 – 2,4 )	0,75
5	32	18	14	0,25 ( 0,02 – 2,8 )	0,32
6a	29	15	14	1,2 ( 0,23 – 6,5 )	1
6b	6	5	1	0,17 ( 0,01 – 1,7 )	0,18
7a	16	7	9	1,9 ( 0,5 – 7,3 )	0,50
7b	4	4	0		0,1
8a	22	14	8	0,3 ( 0,17 – 1,28 )	0,17
8b	17	12	5	0,2 ( 0,06 – 0,98 )	0,05
9	17	14	3	0,07 ( 0,01 – 0,38 )	0,001
10	18	12	6	0,31 ( 0,08 – 1,24 )	0,18
11a	27	17	10	0,16 ( 0,03 – 0,98 )	0,05
11b	11	10	1	0,05 ( 0,006 – 0,51 )	0,003
12a	33	17	16	1,88 ( 0,15 – 22,8 )	1
12b	21	11	10	1 ( 0,2 – 3,9 )	1
13a	26	16	10	0,26 ( 0,05 – 1,3 )	0,14
13b	19	11	8	0,64 ( 0,17 – 2,4 )	0,75
14a	33	18	15	0,4 ( 0,03 – 5 )	0,60
14b	4	4	0		0,1
15	26	15	11	0,5 ( 0,11 – 2,2 )	0,46
16	33	17	16	1,88 ( 0,15 – 22,8 )	1
17a	32	17	15	0,88 ( 0,11 – 7 )	1
17b	3	1	2	2,4 ( 0,2 – 29 )	0,6
18	23	13	10	0,65 ( 0,17 – 2,6 )	0,73
19	28	15	13	0,86 ( 0,18 – 4,1 )	1

<b>20</b>	22	12	10	0,8 ( 0,2 – 3 )	1
<b>21</b>	15	6	9	2,4 ( 0,6 – 9,4 )	0,3
<b>22</b>	29	17	12	0,28 ( 0,04 – 1,7 )	0,22
<b>23</b>	20	13	7	0,3 ( 0,08 – 1,3 )	0,18
<b>24</b>	6	4	2	0,5 ( 0,08 – 3,1 )	0,66
<b>25</b>	28	16	12	0,45 ( 0,09 – 2,3 )	0,43

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα ερωτήματα 9 και 11b του CONSORT , ενώ στα ερωτήματα 8b και 11a η διαφορά είναι οριακά μη σημαντικά στατιστική. Και στα τέσσερα ερωτήματα υπερτερούν οι μελέτες της 1<sup>ης</sup> ομάδας, ενώ και τα τέσσερα ερωτήματα σχετίζονται με την τυχαιοποίηση, την κατανομή των ασθενών και την τυφλοποίηση.

Πιο συγκεκριμένα:

**8b.** OR = 0,2, 95% CI = ( 0,06 – 0,98 ), P-value = 0,05

**9.** OR = 0,07, 95% CI = ( 0,01 – 0,38 ), P-value = 0,001

**11a.** OR = 0,16, 95% CI = ( 0,03 – 0,98 ), P-value = 0,05

**11b.** OR = 0,05, 95% CI = ( 0,006 – 0,51 ), P-value = 0,003

## **5. Συμπεράσματα**

Κατά την πρώτη σύγκριση, οι μελέτες οι οποίες δημοσιεύτηκαν πριν και μετά το 2010 φαίνεται ότι ακολουθούν το CONSORT γι' αυτό και δεν παρουσιάζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα τους. Οι περισσότερες από τις 36 μελέτες, συμμορφώνονται με τα βασικά ερωτήματα του ερωτηματολογίου που αφορούν σε θέματα σχεδιασμού, μεθοδολογίας, τυχαιοποίησης και ανάλυσης των δεδομένων. Οι μελέτες που αξιολογήθηκαν χρονολογούνται από το 1996 και μετά, όταν δηλαδή ήδη υπήρχε η πρώτη έκδοση του CONSORT την οποία φαίνεται πως ακολουθούν.

Κατά τη δεύτερη σύγκριση, φαίνεται επίσης ότι τόσο οι μελέτες από τον ευρωπαϊκό χώρο, όσο και οι μελέτες από τον υπόλοιπο κόσμο ακολουθούν τις αρχές του CONSORT, καθώς στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μόνο σε ένα υποερώτημα το οποίο σχετίζεται με την ακριβή περιγραφή των παρεμβάσεων στις ομάδες της μελέτης όταν αυτή είναι τυφλή. Οι ευρωπαϊκές μελέτες υπερτερούν στο συγκεκριμένο υποερώτημα.

Κατά την τρίτη σύγκριση παρατηρείται πως οι μελέτες που έχουν ως θέμα την πρόσθεση φαρμακευτικής αγωγής στη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη «ακολουθούν» πιο πιστά το CONSORT σε σχέση με τις υπόλοιπες μελέτες της εργασίας. Ειδικότερα σε τέσσερα ερωτήματα υπάρχει στατιστικά σημαντική ή οριακά μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων μελετών. Τα παραπάνω ερωτήματα σχετίζονται με θέματα μεθοδολογίας και συγκεκριμένα με την τυχαιοποίηση, τον καθορισμό κατανομής των ασθενών σε ομάδες και την τυφλοποίηση. Οι μελέτες που «ικανοποιούν» τα παραπάνω θέματα θεωρούνται πιο αντικειμενικές και άρα πιο αξιόπιστες. Η επιστημονική κοινότητα προσπαθεί συνεχώς να προσθέσει φαρμακευτικά σκευάσματα στη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη είτε για να βελτιωθεί η εξέλιξη της νόσου είτε για να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ιντερφερόνης, όπως οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής της ιντερφερόνης ή η γριππώδης συνδρομή μετά την εβδομαδιαία δόση. Φαίνεται, λοιπόν, πως οι μελέτες που σχεδιάζονται στοχεύουν στην αμεροληψία και στην αντικειμενικότητα, ώστε τα συμπεράσματα να είναι περισσότερο αξιόπιστα.

Η συγκεκριμένη εργασία περιλαμβάνει αξιολογήσεις μελετών μόνο στην αγγλική γλώσσα και με ασθενείς που πάσχουν από την υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα μορφή της νόσου. Από τα συμπεράσματα προκύπτει πως οι περισσότεροι συγγραφείς και τα περισσότερα επιστημονικά περιοδικά ακολουθούν το CONSORT, αφού οι πιο πολλές μελέτες είχαν απαντήσεις για τα περισσότερα και τα βασικότερα ερωτήματα του.

## 6. Αναφορές

### 6.1 Μελέτες που αξιολογήθηκαν στην εργασία

1. Joost Smolders et al, **Efficacy of vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: A Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial**, Journal of the Neurological Sciences 2011, doi:10.1016/j.jns.2011.04.013
2. Massimo Filippi et al, **Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial**, Lancet 2004; 364: 1489–96
3. MS Freedman et al, **Randomized study of once-weekly interferon b-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study**, Multiple Sclerosis 2005; 11: 41\_/45
4. X Montalban Borra's et al, **A single-center, randomized, doubleblind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis**, Multiple Sclerosis.15(10) 1195–1205, DOI: 10.1177/1352458509106937
5. E. Ann Yeh, MD et al, **The Management of Pediatric Multiple Sclerosis**, Journal of Child Neurology 27(11) 1384-1393, DOI: 10.1177/0883073812452785
6. N Koch-Henriksen et al, **Danish National Project of IFNB treatment in RRMS**, Multiple Sclerosis (2000) 6, 172±175
7. K Baum et al, **Safety and Tolerability of a 'Refrigeration-free' Formulation of Interferon Beta-1b – Results of a Double-blind, Multicentre, Comparative Study in Patients with Relapsing–Remitting or Secondary Progressive Multiple Sclerosis**, The Journal of International Medical Research 2006; 34: 1 – 12
8. Per Soelberg Sorensen Sellebjerg et al, **Simvastatin as add-on therapy to interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial**, Lancet Neurol 2011; 10: 691–701 DOI:10.1016/S1474-4422(11)70144-2
9. Professor M Clanet et al, **Double-blind randomized multicenter dose-comparison study of interferon-b-1a (AVONEX): rationale, design and baseline data**, Multiple Sclerosis (2001) 7, 179±183, 1352 ± 4585/01
10. Takahiko Saida et al, **Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized post marketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis**, Multiple Sclerosis and Related Disorders 7(2016)102–108, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.02.002>
11. D Mikol et al, **A randomized, multicentre, open-label, parallel-group trial of the tolerability of interferon beta-1a (Rebif) administered by autoinjection or manual injection in relapsing\_ remitting multiple sclerosis**, Multiple Sclerosis 2005; 11: 585\_/591
12. Jan Dörr et al, **Efficacy of Vitamin- D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial**, Trials 2012, 13:15
13. DR Smith et al, **A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon Beta**, Multiple Sclerosis 2005; 11: 573\_/582
14. Mads Ravnborg et al, **Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre,**



- double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial** Lancet Neurol 2010; 9: 672–80 DOI:10.1016/S1474-4422(10)70132-0
15. Steven R. Schwid, MD et al, **Full results of the evidence of Interferon Dose-Response European North American comparative efficacy (EVIDENCE ) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon  $\beta$ -1a for relapsing multiple sclerosis**, clinical therapeutics (2007), doi:10.1016/j.clinthera.2007.09.025
  16. P. S. Sørensen et al, **Minocycline added to subcutaneous interferon b-1a in multiple sclerosis: randomized RECYCLINE study**, European Journal of Neurology 2016, 23: 861–870 doi:10.1111/ene.12953
  17. Naghmeh Mokhber et al, **Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: A randomized clinical trial**, Journal of the Neurological Sciences 342 (2014) 16–2
  18. Jeffrey A Cohen et al, **Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial**, Lancet 2012; 380: 1819–28, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
  19. Anne-Hilde Muris et al, **Immune regulatory effects of high dose vitamin D3 supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFN $\beta$ ; the SOLARIUM study**, Journal of Neuroimmunology 300 (2016) 47–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.09.018>
  20. Daniel Wynn et al, **Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis(CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta**, Lancet Neurol 2010; 9: 381–90, DOI:10.1016/S1474-4422(10)70033-8
  21. Gavin Giovannoni, MD, PhD, et al, **Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients**, Neurology® 2016;87:1985–1992
  22. Mansoureh Togha et al, **Simvastatin treatment in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis receiving interferon beta 1a: a doubleblind randomized controlled trial**, Multiple Sclerosis 16(7) 848–854, DOI: 10.1177/1352458510369147
  23. Regina Berkovich et al, **Adrenocorticotrophic hormone versus methylprednisolone added to interferon  $\beta$  in patients with multiple sclerosis experiencing breakthrough disease: a randomized, rater-blinded trial**, Ther Adv Neurol Disord 2017, Vol. 10(1) 3–17, DOI: 10.1177/1756285616670060
  24. Peter A Calabresi et al, **Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study**, Lancet Neurol 2014; 13: 657–65, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
  25. Christian Philipp Kamm et al, **Atorvastatin added to interferon beta for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial**, J Neurol (2012) 259:2401–2413 DOI 10.1007/s00415-012-6513-7
  26. Øivind Torkildsen, MD, PhD et al,  **$\omega$ -3 Fatty Acid Treatment in Multiple Sclerosis (OFAMS Study), A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial**, Arch Neurol. 2012;69(8):1044-1051, doi:10.1001/archneurol.2012.283
  27. Giancarlo Comi et al, **Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial**, Lancet Neurol 2012; 11: 33–41, DOI:10.1016/S1474-4422(11)70262-9
  28. Douglas L Arnold et al, **Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis**, BMC Neurology (2014) 14:240 DOI 10.1186/s12883-014-0240-x

29. Etemadifar M et al, **Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis**, *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 283–287 DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00585.x
30. Nicola De Stefano et al, **Efficacy of subcutaneous interferon  $\beta$ -1a on MRI outcomes in a randomised controlled trial of patients with clinically isolated syndromes**, *group.bmj.com* (2017) ,<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-306289>
31. F. Fazekas et al, **Intravenöse Immunglobuline in der Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose**, *Nervenarzt* 1998 · 69:361–365
32. Zahra Salehi et al, **Differential Frequency of CD8+ T Cell Subsets in Multiple Sclerosis Patients with Various Clinical Patterns**, *PLOS ONE* | (2016) DOI:10.1371/journal.pone.0159565
33. Caryl J. Schwartzbach et al, **Lesion remyelinating activity of GSK239512 versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:a randomised, single-blind, phase II study**, *J Neurol* (2017) 264:304–315 DOI 10.1007/s00415-016-8341-7
34. M Patricia Leuschen et al, **A randomized open label study of pain medications (naproxen,acetaminophen and ibuprofen) for controlling side effects duringinitiation of IFN b-1a therapy and during its ongoing use for relapsing\_ remitting multiple sclerosis**, *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 636\_/642
35. V. Ramirez-Ramirez et al, **Efficacy of Fish Oil on Serum of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 Oxidative Stress Markers in Multiple Sclerosis Treated with Interferon Beta-1b**, *Hindawi Publishing Corporation* 2013, Article ID 709493, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/709493>
36. Alberto Ascherio,MD, DrPH et al, **Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression**, *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306-314. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5993
37. Ludwig Kappos et al, **Factors influencing long-term outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: PRISMS-15**, *group.bmj.com*, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-310024>
38. Ee Tuan Lim et al, **Serum S100B in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon-beta-1a**, *Journal of Negative Results in BioMedicine* 2004, doi:10.1186/1477-5751-3-4
39. Nafiseh Toghianifar et al, **Effect of high dose vitamin D intake on interleukin-17 levels in multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial**, *Journal of Neuroimmunology* 285 (2015) 125–128, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.05.022>
40. Lawrence D. Jacobs, MD, et al, **Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis**, *Ann Neurol* 1996;39:285-294
41. Roberta Lanzillo et al, **No evidence for an effect on brain atrophy rate of atorvastatin add-on to interferon  $\beta$ 1b therapy in relapsing–remitting multiple sclerosis (the ARIANNA study)**, *Multiple Sclerosis Journal* 2016, Vol. 22(9) 1163–1173 DOI: 10.1177/1352458515611222
42. Ludwig Kappos et al, **Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis:a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial**, *Lancet* 2011; 378: 1779–87, DOI:10.1016/S0140-6736(11)61649-8
43. D. Bandari et al, **Rebifs Quality ofLife(RebiQoL):A randomized, multicenter,PhaseIIlb study valuating quality- of-life measures in patients receiving the serum-freeformulation of subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing**

- forms of multiple sclerosis**, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2012.07.005>
44. Per Soelberg Sorensen et al, **NORdic trial or oral methylprednisolone as add-on therapy to interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (NORMIMS study): a randomized, placebo-controlled trial**, *Lancet Neurol* 2009;8:519-29, DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70085-7
  45. Luca Massacesi et al, **Azathioprine versus Beta Interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial**, *plos one* 9(11):e113371, DOI: 10.1371/journal.pone.0113371
  46. Doriana Landi et al, **Management of flu-like syndrome with certizine in patients with relapsing remitting multiple sclerosis during therapy with interferon beta: results of a randomized, cross-over, placebo-controlled pilot study**, *plos one* 12(7):e0165415, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165415>
  47. Christian P. Kamm et al, **Atorvastatin added to interferon beta for relapsing multiple sclerosis: 12-month treatment extension of the randomized multicenter SWABIMS trial**, *plos one* 9(1):e8663, DOI:10.1371/journal.pone.0086663
  48. Daniel Golan et al, **Vitamin D supplementation for patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta: a randomized controlled trial assessing the effect on flu-like symptoms and immunomodulatory properties**, *BMC Neurology* 2013,13:60, <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/60>
  49. Fred D. Lublina et al, **Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled, multiple-dose study**, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2014.08.002>
  50. James G. Krueger et al, **Cutaneous Adverse Events in the Randomized, Double-Blind, Active-Comparator DECIDE Study of Daclizumab High-Yield Process Versus Intramuscular Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis**, *Adv Ther* (2016) 33:1231–1245, DOI 10.1007/s12325-016-0353-2
  51. J. Campbell et al, **A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Cognitive, Behavioural, and MRI Study**, Hindawi Publishing Corporation, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4292585>

## **6.2 Πηγές -Βιβλιογραφία**

1. Anna Partsinevelou and Elias Zintzaras, **Quality of reporting of randomized controlled trials in polycystic ovary syndrome**, *Trials* 2009, 10:106 doi:10.1186/1745-6215-10-106
2. Alessio Signori, Alice Baccino and Maria Pia Sormani, **The quality of reports of randomized trials in multiple sclerosis: a review**, *Multiple Sclerosis Journal* 18(6) 776–781, DOI: 10.1177/1352458512444327
3. David Moher, Sally Hopewell, Kenneth F Schulz, Victor Montori, Peter C Gøtzsche, P J Devereaux, Diana Elbourne, Matthias Egger, Douglas G Altman, **CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials**, *BMJ* 2010;340:c869 doi:10.1136/bmj.c869
4. Dimitrios C. Ziogas and Elias Zintzaras, **Analysis of the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials in Acute and Chronic Myeloid Leukemia, and**

- Myelodysplastic Syndromes as Governed by the CONSORT Statement**, 2009 Elsevier Inc., doi:10.1016/j.annepidem.2009.03.018
5. Dimitrios Rikos, Efthimios Dardiotis, Georgios Tsivgoulis, Elias Zintzaras, Georgios M. Hadjigeorgiou, **Reporting quality of randomized-controlled trials in multiple sclerosis from 2000 to 2015, based on CONSORT statement**, Multiple Sclerosis and Related Disorders 9(2016)135–139, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.013>
  6. Lawrence M. Friedman, Curt D. Furberg, David L. DeMets, **Fundamentals of Clinical Trials**, 4<sup>th</sup> Edition publ: Springer
  7. Sharron Warren, Kenneth G. Warren, **Πολλαπλή σκλήρυνση**, Ιατρικές εκδόσεις Βήτα, 2004
  8. Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, [www.enee.gr](http://www.enee.gr)
  9. Λογοθέτης Ι., Μυλωνάς Ι., **Νευρολογία Λογοθέτη**, University Studio Press, 2016
  10. Σ. Κόκκαλη, Χ. Μπίρτσου, Α.Μ. Χάιδις, **CONSORT 2010, επεξήγηση και επεξεργασία Αναθεωρημένες οδηγίες για την καταγραφή των τυχαιοποιημένων δοκιμών παράλληλων Ομάδων**, ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE: ISSN 11-05-3992